



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/22984 (43) Date de publication internationale: 1er août 1996 (01.08.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00104 (22) Date de dépôt international: 23 janvier 1996 (23.01.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/00816 25 janvier 1995 (25.01.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AUTHELIN, Jean-René [FR/FR]; 51, résidence Les Cendrennes, F-91180 Saint-Germain-lès-Arpajon (FR). DIDIER, Eric [FR/FR]; 69, avenue des Gobelins, F-75013 Paris (FR). LEVEILLER, Franck [FR/FR]; 2, rue Paul-Cézanne, F-94320 Thiais (FR). TAILLEPIED, Isabelle [FR/FR]; 121, avenue Gambetta, F-94700 Maisons Alfort (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING 4,10-DIACETOXY-2 α -BENZOYLOXY-5 β ,20-EPOXY-1,7 β -DIHYDROXY-9-OXO-TAX-11-EN-13 α -YL (2R,3S)-3-BENZOYLAMINO-2-HYDROXY-3-PHENYLPROPIONATE TRIHYDRATE (54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DU TRIHYDRATE DU (2R,3S)-3-BENZOYLAMINO-2-HYDROXY-3-PHENYLPROPIONATE DE 4,10-DIACETOXY-2 α -BENZOYLOXY-5 β ,20-EPOXY-1,7 β -DIHYDROXY-9-OXO-TAX-11-EN-13 α -YLE (57) Abstract A method for preparing 4,10-diacetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-en-yl-13 α (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate trihydrate by crystallisation from a water/alcohol solution. (57) Abrégé Procédé de préparation du trihydrate de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-en-yle-13 α par cristallisation à partir d'une solution hydro-alcoolique.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

PROCEDE DE PREPARATION DU TRIHYDRATE DU
(2R,3S)-3-BENZOYLAMINO-2-HYDROXY-3-PHENYLPROPIONATE DE 4,10-
DIACETOXY-2 α -BENZOYLOXY-5 β ,20-EPOXY-1,7 β -DIHYDROXY-9-OXO-
TAX-11-EN-13 α -YLE

5 La présente invention concerne un procédé de préparation du trihydrate de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyl-oxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle.

10 Le (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle (ou paclitaxel) présente des propriétés anticancéreuses et antileucémiques remarquables.

15 Le (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle peut être soit isolé à partir de l'écorce des ifs soit préparé à partir de la baccatine III ou de la 10-désacétyl-baccatine III selon les procédés qui sont décrits plus particulièrement dans les demandes de brevets européens EP 0 336 840 ou EP 0 400 971 ou dans la demande internationale PCT WO 94/07878.

20 Il a été trouvé que le trihydrate du (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle présente une stabilité très nettement supérieure à celle du produit anhydre.

25 Selon l'invention, le trihydrate du (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle peut être obtenu après cristallisation du (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle dans un mélange d'eau et d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone, suivi du séchage du produit obtenu sous pression réduite et ensuite d'un maintien dans une humidité relative supérieure à 20 % à une température voisine de 25°C.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il peut être particulièrement avantageux

- de mettre en solution ou en suspension le (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone,
- de traiter la solution ou la suspension par de l'eau contenant éventuellement une base minérale telle que l'hydrogénocarbonate de sodium,
- de séparer les cristaux obtenus, puis
- de les sécher sous pression réduite, puis
- de les maintenir éventuellement en atmosphère dont l'humidité relative est supérieure à 20 % à une température voisine de 25°C.

Généralement, le (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle est dissous dans un excès de l'alcool aliphatique, de préférence le méthanol. De préférence, la quantité d'alcool est comprise entre 6 et 12 parties en poids par rapport au (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle mis en oeuvre.

Généralement, l'eau est ajoutée de telle façon que le rapport pondéral eau/alcool soit compris entre 3/1 et 1/3. L'eau ajoutée peut contenir jusqu'à 10 % (p/v) d'une base minérale telle que l'hydrogénocarbonate de sodium de façon que le pH du mélange réactionnel soit supérieur ou égal à 7, de préférence compris entre 7 et 8, avant la séparation des cristaux.

Le trihydrate de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle qui cristallise est séparé, de préférence par filtration ou centrifugation, puis séché. Le séchage est effectué sous pression réduite, comprise entre 1 et 7 kPa, à une température voisine de 40°C et le produit obtenu est éventuellement maintenu dans une atmosphère dont l'humidité relative est supérieure à 20 % et à une température comprise entre 0 et 60°C, de préférence voisine de 25°C.

Pour la mise en oeuvre du procédé, il peut être avantageux d'effectuer la cristallisation en présence d'acide ascorbique qui est ajouté lors de la dissolution ou de

la mise en suspension du (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle dans l'alcool. Il est possible d'utiliser jusqu'à 1 % en poids d'acide ascorbique.

Le trihydrate du (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de
5 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle
a été étudié par analyses thermogravimétrique et calorimétrique différentielle et par
diffraction par les rayons X.

Plus particulièrement, l'analyse thermogravimétrique montre une perte de
masse entre 25 et 140°C voisine de 6 %, ce qui correspond à trois molécules d'eau
10 pour une molécule de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de
4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -
yle.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, lorsque l'on utilise du
paclitaxel semi-synthétique obtenu selon les procédés qui sont décrits par exemple
15 dans les brevets européens EP 0 336 840 ou EP 0 400 971 ou dans la demande
internationale PCT WO 94/07878 qui conduisent intermédiairement au paclitaxel dont
les fonctions hydroxy sont protégées, il est possible d'opérer directement sur la
solution ou sur la suspension du (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-
phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-
20 oxo-tax-11-èn-13 α -yle obtenu après élimination des groupements protecteurs des
fonctions hydroxy du cycle taxane et de la chaîne latérale. Par exemple, en opérant
dans les conditions de la demande internationale PCT WO 94/07878, on obtient
intermédiairement le (4S,5R)-3-benzoyl-2-(4-méthoxy-phényl)-4-phényl-1,3-
oxazolidine-5-carboxylate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-
25 7 β -triéthylsilyloxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle dont les groupements protecteurs peuvent
être éliminés au moyen d'acide trifluoroacétique dans le méthanol.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Dans un réacteur à l'abri de la lumière, on introduit 5,014 g de (4S,5R)-3-
30 benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)-4-phényl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate de 4,10-

diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β -triéthylsilyloxy-9-oxo-tax-11-
èn-13 α -yle dont le titre est de 98 % (4,52 mmoles) et 50 cm³ de méthanol. A la
suspension blanche agitée, on ajoute rapidement 7 cm³ d'acide trifluoroacétique. La
température monte au voisinage de 35°C. Après refroidissement à une température
5 voisine de 5°C, on ajoute 110 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de
sodium à 6 % (p/v). Le pH est égal à 7. On sépare les cristaux par filtration sur verre
fritté et les lave par 4 fois 15 cm³ d'un mélange méthanol-eau (30-70 en volumes).
Après séchage sous pression réduite à 35°C, on obtient 3,676 g de (2R,3S)-3-
benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-
10 5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle titrant 93,1 % et contenant
environ 4,8 % d'eau.

Le produit obtenu est caractérisé par le diagramme de poudre aux rayons X
représenté par la figure 1.

Le rendement en produit pur est de 89,3 % par rapport à l'ester mis en
15 oeuvre.

Maintenu dans des conditions d'humidité relative supérieure à 20 %, le
produit se stabilise avec une teneur en eau voisine de 6 %. Le diagramme DPRX
(diagramme de poudre aux rayons X), représenté par la figure 2, montre que le produit
ainsi obtenu se présente sous forme d'un trihydrate (valeur théorique de la teneur en
20 eau du trihydrate de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-
diacétoxy-2 α -benzoyl-oxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle de
5,95 %).

Le diagramme de poudre aux rayons X est réalisé au moyen d'un appareil
Philips PW 1700[®] à tube anti-cathode de cobalt ($\lambda K_{\alpha 1} = 1,7889 \text{ \AA}$), le balayage étant
25 effectué sous un angle de balayage initial de 5° 2- θ , de balayage final de 40° 2- θ ,
avec un pas de 0,02° 2- θ à raison de 1 seconde par pas et en utilisant une pastille de
silicium.

EXEMPLE 2

Dans un réacteur à l'abri de la lumière, on introduit 3,006 g de (4S,5R)-3-benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)-4-phényl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β -triéthylsilyloxy-9-oxo-tax-11-
5 èn-13 α -yle dont le titre est de 98 % (2,70 mmoles) et 30 cm³ de méthanol. A la suspension blanche agitée, on ajoute 6.3 cm³ d'acide trifluoroacétique à 99 %. Après refroidissement à une température voisine de 5°C, on ajoute 7,5 cm³ d'eau déminéralisée en 15 minutes. On sépare les cristaux par filtration sur verre fritté et les
lave par 3 fois 5 cm³ d'un mélange méthanol-eau (80-20 en volumes) à 5°C. Après
10 séchage sous pression réduite à 35°C, on obtient 1,989 g de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle titrant 97,8 % et contenant environ 6,8 % d'eau.

Le rendement est de 84,3 % par rapport à l'ester mis en oeuvre.

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de préparation du trihydrate de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle caractérisé en ce que l'on cristallise le (2R,3S)-3-
- 5 benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle dans un mélange d'eau et d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone, puis sèche du produit obtenu sous pression réduite puis le maintient éventuellement dans des conditions d'humidité relative supérieures à 20 %.
- 10 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le rapport pondéral eau/alcool est compris entre 3/1 à 1/3.
- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'alcool est le méthanol.
- 4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le séchage est
- 15 effectué à une température voisine de 40°C sous pression réduite et que le produit se stabilise vers 6% d'eau dans une atmosphère dans laquelle l'humidité relative est supérieure à 20 %.
- 5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la cristallisation est effectuée en présence d'acide ascorbique.
- 20 6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère directement in situ sur l'ester résultant de l'estérification de la baccatine III dont la fonction hydroxy en -13 est protégée par un dérivé de la β -phénylisosérine protégé après élimination des groupements protecteurs.
- 7 - Le trihydrate de (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate
- 25 de 4,10-diacétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-tax-11-èn-13 α -yle.

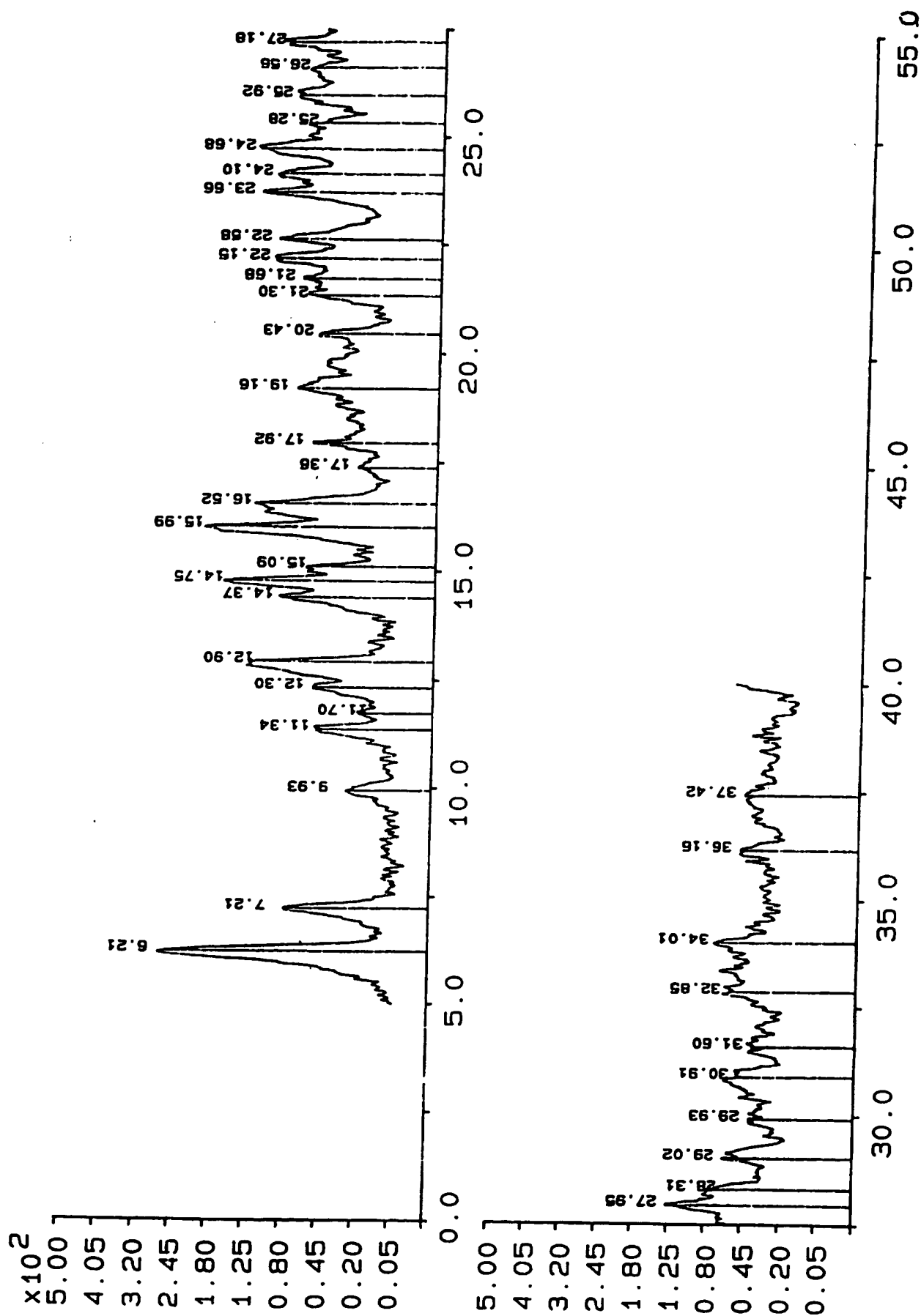


Figure 1

2/2

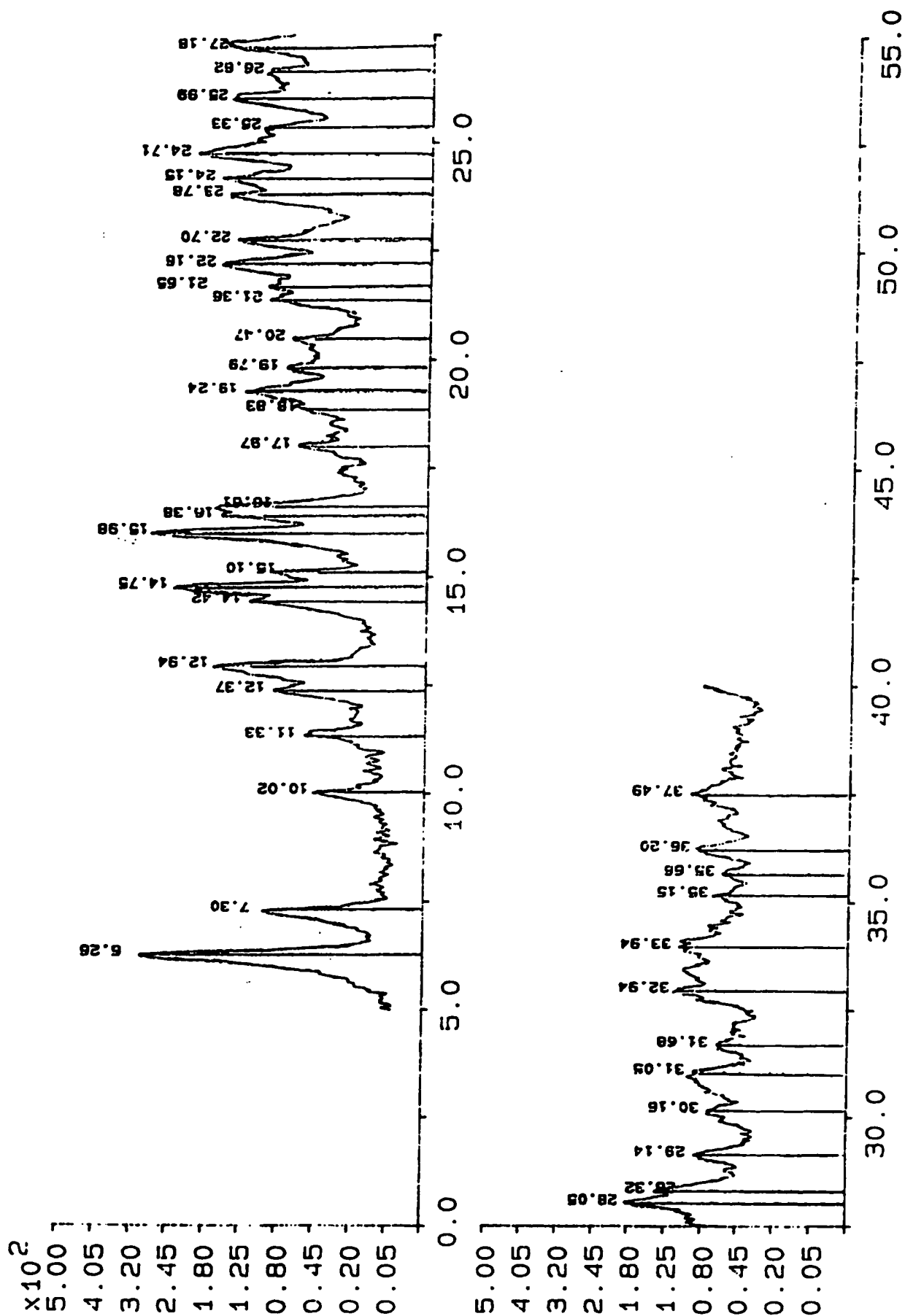


Figure 2

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 75, 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 142641k, GUERITTE-VOEGELEIN ET AL. 'STRUCTURE OF A SYNTHETIC TAXOL PRECURSOR.' page 723; see abstract	1-3
A	& ACTA CRYSTALLOGR. SECT. C: CRYST. STRUCT. COMM., vol. C46, no. 5, 1990 ENGL., pages 781-784, ---	1-3
A	WO,A,94 21622 (RHONE-POULENC) 29 September 1994 see claim 10 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 1996

Date of mailing of the international search report

03.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5010 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9421622	29-09-94	FR-A- 2703049	30-09-94
		AU-B- 6285394	11-10-94
		CZ-A- 9502442	17-01-96
		EP-A- 0690852	10-01-96
		FI-A- 954423	19-09-95
		LT-A,B 1891	25-10-94
		NO-A- 953617	13-09-95
		PL-A- 310697	27-12-95
		ZA-A- 9401968	19-10-94

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 75, 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 142641k, GUERITTE-VOEGELEIN ET AL. 'STRUCTURE OF A SYNTHETIC TAXOL PRECURSOR.' page 723; voir abrégé	1-3
A	& ACTA CRYSTALLOGR. SECT. C: CRYST. STRUCT. COMM., vol. C46, no. 5, 1990 ENGL., pages 781-784,	1-3
A	WO,A,94 21622 (RHONE-POULENC) 29 Septembre 1994 voir revendication 10 -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en abrégé

* Catégories spéciales de documents cités

- 'A' document définissant l'état global de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'B' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une application ou tout autre moyen
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et s'appuyant sur l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la façon constituant la base de l'invention

'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évitante pour une personne du métier

'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Avril 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03.05.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 3010 Potloden 2
 NL - 2200 HV Rijswijk
 Tél. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 apo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0-A-9421622	29-09-94	FR-A- 2703049	30-09-94
		AU-B- 6285394	11-10-94
		CZ-A- 9502442	17-01-96
		EP-A- 0690852	10-01-96
		FI-A- 954423	19-09-95
		LT-A,B 1891	25-10-94
		NO-A- 953617	13-09-95
		PL-A- 310697	27-12-95
		ZA-A- 9401968	19-10-94
